

(E)

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/18927 (43) Date de publication internationale: 22 avril 1999 (22.04.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02163 (22) Date de dépôt international: 6 octobre 1998 (06.10.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/13011 14 octobre 1997 (14.10.97) (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SEDERMA S.A. [FR/FR]; 29, rue du Chemin Vert, Boîte postale 33, F-78610 Le Perray en Yvelines (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): LINTNER, Karl [FR/FR]; 15, avenue du Parc, F-78120 Rambouillet (FR).	FR	(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: COMPOSITIONS FOR COSMETIC AND DERMOPHARMACEUTICAL USE CONTAINING A PLANT EXTRACT OBTAINED FROM CLOVER (*TRIFOLIUM SP.*)

(54) Titre: COMPOSITIONS A USAGE COSMETIQUE OU DERMOPHARMACEUTIQUE CONTENANT UN EXTRAIT VEGETAL OBTENU A PARTIR DU TREFLE (*TRIFOLIUM SP.*)

(57) Abstract

The invention concerns compositions for cosmetic and dermopharmaceutical use containing, in sufficient amount, a plant extract obtained from clover (*Trifolium sp.*), more particularly selected among the *Trifolium subterraneum L.*, *Trifolium repens L.*, *Trifolium pratense L.* varieties. With the molecules of plant origin thus obtained, the extract can imitate the effects of some steroid hormones. The cosmetic or dermopharmaceutical compositions containing said plant extract are advantageously used for all postmenopausal conditions where it is necessary to improve hydration, skin tonus and to obtain a skin smoothing effect.

(57) Abrégé

L'invention concerne des compositions à usage cosmétique ou dermopharmaceutique qui contiennent, en quantité suffisante, un extrait végétal obtenu à partir du trèfle (*Trifolium sp.*), choisi plus particulièrement parmi les variétés *Trifolium subterraneum L.*, *Trifolium repens L.*, *Trifolium pratense L.*. Grâce aux molécules d'origine végétale ainsi obtenues, l'extrait est capable de mimer les effets de certaines hormones stéroïdes. Les compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques contenant l'extrait végétal précédemment décrit faisant l'objet de ce brevet, sont avantageusement utilisées dans tous les états de post-ménopause où il est nécessaire d'améliorer l'hydratation, le tonus cutané et d'obtenir un effet de lissage de la peau.

Titre: Compositions à usage cosmétique ou dermopharmaceutique contenant un extrait végétal obtenu à partir du trèfle (*Trifolium sp.*).

La ménopause est une étape physiologique naturelle qui correspond, aux alentours de la cinquantaine, à une chute des sécrétions hormonales responsables de la fécondité (œstrogènes et progestérone) et donc à une baisse importante de leurs concentrations tant sanguines que tissulaires.

Les très nombreuses conséquences négatives de ce phénomène sur l'organisme humain peuvent être améliorées par des traitements médicaux qui consistent à administrer, par voie générale, des hormones exogènes qui corrigent ce déséquilibre hormonal induit.

Des approches cosmétiques et dermopharmaceutiques peuvent également améliorer le confort personnel et la beauté des femmes ménopausées. En effet, certaines conséquences de la ménopause, visibles de manière évidente, concernent le vieillissement cutané comme, par exemple, le dessèchement de la peau, l'apparition ou l'aggravation de rides dues à une diminution du tonus cutané ainsi qu'à la diminution de l'épaisseur cutanée.

L'invention faisant l'objet de ce présent brevet, réside dans la découverte qu'un extrait végétal obtenu à partir du trèfle (*Trifolium sp.*), choisi plus particulièrement parmi les variétés *Trifolium subterraneum L.*, *Trifolium repens L.*, *Trifolium pratense L.*, quand il est correctement réalisé, est capable de corriger tous ces défauts qui perturbent la vie normale des femmes ménopausées. Le précédent extrait végétal de trèfle (*Trifolium subterraneum L.*, *Trifolium repens L.*, *Trifolium pratense L.*) est obtenu à partir de la plante entière ou, de préférence, à partir des parties aériennes fleuries et séchées, par extraction éthanolique dans un rapport de 15 grammes de plantes pour 85 grammes de solvant. Après séchage, l'extrait sec est repris dans du butylène glycol.

L'analyse par chromatographie en phase liquide réalisée sous haute pression (HPLC) de l'extrait végétal ainsi obtenu, révèle la présence de molécules de la famille des isoflavones telles que la génistéine, la daidzéine, la biochanine A, la pratenséine et le coumestérol.

La présente invention démontre que ces molécules, lorsqu'elles sont correctement extraites par l'homme de l'art comme décrit ci-dessus, sont de véritables phytoestrogènes, qui, lorsqu'elles sont appliquées par voie topique, sont capables de mimer

localement les effets bénéfiques des œstrogènes, d'origine humaine ou animale ou de synthèse, administrés par voie systémique.

L'exemple d'obtention de l'extrait végétal obtenu à partir du trèfle (*Trifolium subterraneum* L., *Trifolium repens* L., *Trifolium pratense* L) précédemment décrit faisant l'objet de ce présent brevet, n'est pas limitatif. Il est en effet possible de réaliser l'extrait de trèfle par d'autres procédés comme, par exemple, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin des techniques à contre courant, sans que cette liste soit limitative.

Par ailleurs, les solvants d'extraction cités ci-dessus ne sont pas limitatifs et peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.

Par souci de clarté dans ce document, parmi les différents effets bénéfiques qui ont été trouvés au cours du développement de l'extrait de trèfle (*Trifolium subterraneum* L., *Trifolium repens* L., *Trifolium pratense* L) précédemment décrit faisant l'objet de ce présent brevet, seulement trois exemples démontreront trois effets spécifiques et spécialement utiles dans les cas de post-ménopause, au moyen d'une expérience *in vitro* et deux études *in vivo* réalisées chez des volontaires.

Exemple 1

Durant 24 heures, des fibroblastes humains provenant de la même culture cellulaire, sont mis en présence de milieu de culture standard supplémenté, ou non pour les contrôles, avec l'extrait de trèfle précédemment décrit à une concentration soit de 0,3 %, soit de 1%. La stimulation de la synthèse de protéines est évaluée par colorimétrie (réaction dite du Biuret).

Pour standardiser les résultats, la quantité de protéines mesurée est exprimée pour 1000 cellules présentes dans le test. Par rapport aux expérimentations contrôles, en présence soit de 0,3 %, soit de 1 % d'extrait de trèfle, l'augmentation de la concentration de protéines est respectivement de $33,5 \pm 1,5$ % et $56,2 \pm 2,12$ %. Ainsi, cet essai *in vitro* démontre le potentiel stimulant au niveau cutané de l'extrait de trèfle précédemment décrit, effet directement lié à un raffermissement et à un épaississement des peaux trop fines.

Exemple 2

Cet exemple démontre l'effet hydratant cutané obtenu, *in vivo*, sur les jambes de 13 volontaires adultes de sexe féminin. Le pouvoir hydratant de l'extrait de trèfle précédemment décrit, incorporé à 5% dans un gel classiquement utilisé en cosmétique, a été comparé à celui d'un placebo (le même gel mais sans extrait de trèfle) et à une absence de traitement.

Ce test peut être brièvement décrit comme suit. Le niveau d'hydratation de la peau est mesuré par la capacité électrique cutanée au moyen d'un cornéomètre (Courage et Khazaka, modèle CM 820), technique classiquement utilisée en cosmétologie. En effet, les propriétés électriques des couches superficielles de la peau sont fortement liées à sa teneur en eau.

Trois sites indépendants sont repérés à l'aide d'adhésifs et de marquages au stylo puis, après une période de 20 minutes de repos en position assise, les mesures correspondant au T0 sont réalisées en triplicate, sur chaque site. Chacun des deux gels étudiés (placebo et extrait de trèfle) est alors appliqué jusqu'à complète pénétration, sur un site indépendant, à raison de 20 µl par site. Le troisième site précédemment repéré ne reçoit aucun produit. Les volontaires restent au repos. Trois mesures par site sont effectuées toutes les heures, et cela, pendant 7 heures.

La température et l'hygrométrie de la pièce où le test est réalisé sont maintenues constantes tout au long du test.

Le tableau suivant montre les variations, en pourcentage par rapport à T0, des mesures réalisées pendant 7 heures. Les valeurs indiquées correspondent aux moyennes calculées à partir des 3 mesures réalisées.

	T 0	T +1H	T +2H	T +3H	T +4H	T +5H	T +6H	T +7H
Rien	0	-0,3	-2,0	+0,5	+0,5	+0,1	+0,9	-0,9
Placebo	0	+0,5	0,0	+2,8	+1,9	+4,0	+1,1	+0,2
Extrait	0	+25,8	+21,2	+25,3	+22,8	+25,7	+21,7	+22,0

Le gel contenant l'extrait de trèfle précédemment décrit démontre clairement un fort pouvoir hydratant puisque non seulement l'hydratation cutanée est augmentée de 22% à 25% par rapport au début de l'essai mais, de plus, elle est parfaitement constante et cela durant au moins les 7 heures que dure le test.

Dans les mêmes conditions, le gel placebo (sans l'extrait de trèfle), ne présente aucun effet hydratant, tout comme il est possible de le constater lorsque aucun produit n'est appliqué.

Exemple N°3

5 Cet exemple rapporte l'effet anti-rides obtenu, *in vivo*, sur un panel constitué de 13 volontaires adultes de sexe féminin. Le pouvoir antirides de l'extrait de précédemment décrit, incorporé à 5% dans une crème classiquement utilisée en cosmétique, est comparé à celui d'un placebo (la même crème mais sans extrait de trèfle). Les crèmes sont appliquées sur des sites précisément identifiés, situés sur le coin de l'oeil droit ou
10 gauche, selon une répartition randomisée, deux fois par jour, pendant 28 jours.

Le paramètre pris en compte est le relief cutané, au niveau du contour de l'oeil (rides dites de la patte d'oie). Les quantifications des différentes variables du relief sont réalisées par analyse vidéo-informatique d'empreintes au silicone prises à la surface de la peau selon les protocoles décrits par Corcuff et al. (1985, *Int. J. Cosm. Sci.* 7:117-126) et Corcuff et al. (1995, in *Handbook of non-invasive methods and the skin*, Serup & Jemec eds., CRC Press:89-96). Le tableau ci-dessous indique la différence, en
15 pourcentage, des valeurs moyennes obtenues entre T +28 jours et T0 pour les profondeurs moyennes de la ride principale (colonne A) ou pour l'ensemble des plis (colonne B), pour la densité des plis principaux (colonne C) ainsi que pour la mesure de la rugosité (colonne D). La présence d'une étoile à côté de la valeur indique une
20 différence statistiquement significative entre les mesures à T+28 et à T0 (test t de Student, $p < 0,01$).

	A	B	C	D
Placebo	0,2	+ 0,5	- 1,1	+ 3,8
25 Extrait	- 18,2 *	- 21,1 *	- 36,9 *	- 19,9 *

La crème contenant l'extrait de trèfle précédemment décrit démontre clairement un puissant effet anti-rides puisque l'on observe une différence statistiquement significative entre le début et la fin de l'étude *in vivo* et ceci, sur l'ensemble des quatre paramètres classiquement utilisés dans cette indication.

30 Il est à noter que dans les mêmes conditions expérimentales, la même crème ne présente absolument aucun effet si l'extrait végétal obtenu à partir du trèfle précédemment décrit n'a pas été incorporé, ce qui démontre bien que c'est seulement à

l'extrait précédemment décrit dans ce brevet que l'on peut attribuer l'effet bénéfique observé.

L'extrait végétal obtenu à partir du trèfle précédemment décrit peut être utilisé dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermatopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampoings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles, sans que cette liste soit limitative.

Il est possible d'incorporer l'extrait végétal obtenu à partir de trèfle (*Trifolium subterraneum* L., *Trifolium repens* L., *Trifolium pratense* L.) précédemment décrit, dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

L'extrait végétal obtenu à partir de trèfle (*Trifolium subterraneum* L., *Trifolium repens* L., *Trifolium pratense* L.) précédemment décrit peut être combiné dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

L'extrait végétal obtenu à partir du trèfle précédemment décrit est utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par les techniques classiques de précipitation, de séchage, d'évaporation, d'atomisation ou de lyophilisation

Les concentrations de l'extrait végétal obtenu à partir de trèfle (*Trifolium subterraneum* L., *Trifolium repens* L., *Trifolium pratense* L.) précédemment décrit peuvent varier entre 0,01% et 50% (p/p), préférentiellement entre 0.5 % et 5 % en poids, dans le produit fini.

L'extrait végétal obtenu à partir du trèfle est avantageusement utilisé dans les applications cosmétiques ou dermatopharmaceutiques qui corrigent et/ou réparent au niveau cutané, les effets du vieillissement, des dérèglements hormonaux ou de la ménopause.

Ces compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques sont utilisées pour la préparation de médicaments pour tous les soins de la peau, particulièrement les effets du vieillissement, des dérèglements hormonaux ou de la ménopause.

REVENDECATIONS

1. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent un extrait de trèfle (*Trifolium sp.*).
2. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce que le trèfle utilisé peut être choisi plus particulièrement parmi les variétés *Trifolium subterraneum L.*, *Trifolium repens L.*, *Trifolium pratense L.*.
3. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 2, caractérisées en ce que l'extrait de trèfle est obtenu à partir de la plante entière ou, de préférence à partir de la partie aérienne fleurie et sèche.
4. Procédé d'obtention des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 3 caractérisées en ce que les solvants d'extraction utilisés sont choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.
5. Procédé d'obtention selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'extrait de trèfle est obtenu par extraction éthanolique puis, qu'après séchage, l'extrait sec est repris dans du butylène glycol.
6. Procédé d'obtention des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisées en ce que l'extraction réalisée à partir de trèfle peut être remplacée par des techniques de macération ou par d'autres procédés comme, par exemple, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin des techniques à contre courant.
7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisées en ce que l'extrait de trèfle est utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par les techniques classiques de précipitation, de séchage, d'évaporation, d'atomisation ou de lyophilisation.
8. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 7 caractérisées en ce que la concentration de l'extrait de trèfle est comprise entre 0,01% et 50% (p/p), préférentiellement entre 0.5 % et 5 % en poids, dans le produit fini.

9. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 7 ou 8 caractérisées en ce que l'extrait de trèfle peut être utilisé dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.
10. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 7 à 9 caractérisées en ce que l'extrait de trèfle est incorporé dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, ou absorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
11. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 7 à 10 caractérisées en ce que l'extrait de trèfle est combiné dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.
12. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 7 à 11, dans les applications cosmétiques qui corrigent et/ou réparent au niveau cutané, les effets du vieillissement, des dérèglements hormonaux ou de la ménopause.
13. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 12 utilisées pour la préparation de médicaments pour tous les soins de la peau, particulièrement les effets du vieillissement, des dérèglements hormonaux ou de la ménopause.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02163

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 201 956 A (UNIV BAR ILAN) 20 November 1986 see page 2 see page 4, line 1-13 see page 4, line 33-35 see page 5-6 see page 12, line 22-26 see example 11 see claims 1-23	1,3-9, 11-13
X	DATABASE WPI Week 9513 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-093751 XP002068461 (SANSEI SEIYAKU KK) see abstract & JP 07 017847 A (SANSEI SEIYAKU KK) 20 January 1995	1,2,9, 11-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 1998

Date of mailing of the international search report

28/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651'epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sierra Gonzalez, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/02163

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 096, no. 003, 29 March 1996 & JP 07 309770 A (NARISU KESHOHIN KK), 28 November 1995 see abstract	1-3, 9; 11-13
A	DR. A. SLIOSBERG: "Elsevier's Dictionary of Pharmaceutical Science and Techniques" 1980, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM-OXFORD-NEW YORK XP002068466 see page 135, line 1944	1-3, 9, 11-13
X	CH 660 455 A (ST IVES LAB INC) 30 April 1987 see the whole document	1, 2, 9, 11-13
A	DR. A. SLIOSBERG: "Elsevier's Dictionary of Pharmaceutical Science and Techniques" 1980, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM-OXFORD-NEW YORK XP002068467 see page 182, line 2609	1, 2, 9, 11-13
X	DATABASE WPI Week 9721 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 97-234295 XP002068462 "Cosmetic balsam composition for skin and hair care-containing acidic component, ethanol, solubilisation agent, glycerine, carbamide, medicinal herb extracts, castor oil, aminoacid(s) and vitamine(s)" see abstract & RU 2 067 444 A (BIOTERO RES PRODN ENTERP) 10 October 1996	1, 8, 9, 11-13
X	DATABASE WPI Week 9108 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 91-054734 XP002068463 "Lipid peroxide prodn. inhibitor-contains plant extract consisting of flavonoid compounds." see abstract & JP 03 005423 A (ICHIMARU FARCOUSU KK) 11 January 1991	1-7, 9, 11-13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 071 (C-217), 3 April 1984 & JP 58 225004 A (ICHIMARU FUARUKOSU KK), 27 December 1983 see abstract	1-7, 9, 11-13

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/02163

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Week 8921 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-155044 XP002068464 "5-alpha reductase inhibitors-containing flavonoid compounds useful as hair tonics; for treating acne, etc" see abstract & JP 01 096126 A (KAO CORP.) 14 April 1989</p>	<p>1-7, 9, 11-13</p>
P, X	<p>US 5 698 206 A (BECKER PHILIP E. ET AL) 16 December 1997 see claims 1, 3</p>	<p>1, 2, 7-9, 11-13</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02163

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0201956 A	20-11-1986	AT 129129 T	15-11-1995
		AU 602307 B	11-10-1990
		AU 5673986 A	30-10-1986
		BR 8601857 A	30-12-1986
		CA 1291711 A	05-11-1991
		DE 3650423 D	23-11-1995
		DE 3650423 T	09-05-1996
		DE 3685912 A	13-08-1992
		DK 190786 A	25-10-1986
		EP 0384547 A	29-08-1990
		FI 861707 A, B	25-10-1986
		IE 62352 B	25-01-1995
		IN 165736 A	30-12-1989
		IN 170238 A	29-02-1992
		IN 168386 A	23-03-1991
		JP 62025190 A	03-02-1987
		KR 9504696 B	04-05-1995
		MX 168873 B	14-06-1993
		NO 173609 C	05-01-1994
		US 4997666 A	05-03-1991
		US 5124167 A	23-06-1992
		US 4857325 A	15-08-1989
		US 4923697 A	08-05-1990
CH 660455 A	30-04-1987	NONE	
US 5698206 A	16-12-1997	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der e Internationale No
PCT/FR 98/02163

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 201 956 A (UNIV BAR ILAN) 20 novembre 1986 voir page 2 voir page 4, ligne 1-13 voir page 4, ligne 33-35 voir page 5-6 voir page 12, ligne 22-26 voir exemple 11 voir revendications 1-23	1,3-9, 11-13
X	DATABASE WPI Week 9513 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-093751 XP002068461 (SANSEI SEIYAKU KK) voir abrégé & JP 07 017847 A (SANSEI SEIYAKU KK) 20 janvier 1995	1,2,9, 11-13

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 décembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/12/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 MV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Sierra Gonzalez, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des e Internationale No

PCT/FR 98/02163

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 096, no. 003, 29 mars 1996 & JP 07 309770 A (NARISU KESHOHIN KK), 28 novembre 1995 voir abrégé	1-3,9, 11-13
A	DR. A. SLIOSBERG: "Elsevier's Dictionary of Pharmaceutical Science and Techniques" 1980, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM-OXFORD-NEW YORK XP002068466 voir page 135, ligne 1944	1-3,9, 11-13
X	CH 660 455 A (ST IVES LAB INC) 30 avril 1987 voir le document en entier	1,2,9, 11-13
A	DR. A. SLIOSBERG: "Elsevier's Dictionary of Pharmaceutical Science and Techniques" 1980, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM-OXFORD-NEW YORK XP002068467 voir page 182, ligne 2609	1,2,9, 11-13
X	DATABASE WPI Week 9721 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 97-234295 XP002068462 "Cosmetic balsam composition for skin and hair care-containing acidic component, ethanol, solubilisation agent, glycerine, carbamide, medicinal herb extracts, castor oil, aminoacid(s) and vitamine(s)" voir abrégé & RU 2 067 444 A (BIOTERO RES PRODN ENTERP) 10 octobre 1996	1,8,9, 11-13
X	DATABASE WPI Week 9108 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 91-054734 XP002068463 "Lipid peroxide prodn. inhibitor-contains plant extract consisting of flavonoid compounds." voir abrégé & JP 03 005423 A (ICHIMARU FARCOSU KK) 11 janvier 1991	1-7,9, 11-13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 071 (C-217), 3 avril 1984 & JP 58 225004 A (ICHIMARU FUARUKOSU KK), 27 décembre 1983 voir abrégé	1-7,9, 11-13

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. Internationale No
PCT/FR 98/02163

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE WPI Week 8921 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-155044 XP002068464 "5-alpha reductase inhibitors-containing flavonoid compounds useful as hair tonics; for treating acne, etc" voir abrégé & JP 01 096126 A (KAO CORP.) 14 avril 1989</p>	<p>1-7,9, 11-13</p>
P,X	<p>US 5 698 206 A (BECKER PHILIP E ET AL) 16 décembre 1997 voir revendications 1,3</p>	<p>1,2,7-9, 11-13</p>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den : Internationale No

PCT/FR 98/02163

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0201956 A	20-11-1986	AT 129129 T	15-11-1995
		AU 602307 B	11-10-1990
		AU 5673986 A	30-10-1986
		BR 8601857 A	30-12-1986
		CA 1291711 A	05-11-1991
		DE 3650423 D	23-11-1995
		DE 3650423 T	09-05-1996
		DE 3685912 A	13-08-1992
		DK 190786 A	25-10-1986
		EP 0384547 A	29-08-1990
		FI 861707 A, B	25-10-1986
		IE 62352 B	25-01-1995
		IN 165736 A	30-12-1989
		IN 170238 A	29-02-1992
		IN 168386 A	23-03-1991
		JP 62025190 A	03-02-1987
		KR 9504696 B	04-05-1995
		MX 168873 B	14-06-1993
		NO 173609 C	05-01-1994
		US 4997666 A	05-03-1991
		US 5124167 A	23-06-1992
		US 4857325 A	15-08-1989
		US 4923697 A	08-05-1990
CH 660455 A	30-04-1987	AUCUN	
US 5698206 A	16-12-1997	AUCUN	